

XP-002200999

AN - 1966-25001F [00]

CPY - DAIN

DC - B00

FS - CPI

MC - B01-A02 B12-H03

M5 - [01] S001 S003 S005 S217 S317 S503 S517 S617 S800 S803 T500 T600 T817

U017 U402 S030 S033 S050 S132 S133 S134 S142 S143 S830 T532 T533 U030

U430 U432 U500 U501 U502 U590 P624 P631 P632 P633 P634 P720 P810 M900

PA - (DAIN ) DAINIPPON PHARM CO LTD

PN - JP42000928B B 00000000 DW196800 000pp

PR - JP19630011189 19630302

AB - J67000928 2-Alkoxymethyloestradiols (I) and (II):

- where R1 and R2 = lower alkyl radicals or together with the nitrogen atom form a heterocyclic radical
- R3 = H or lower alkyl radicals
- R4 = lower alkyl or aralkyl radical
- R5 = H or lower alkyl.
- Cpds. (II) have blood cholesterol lowering action with weak follicular hormone action.

IW - DERIVATIVE

IKW - DERIVATIVE

NC - 001

OPD - 1963-03-02

ORD - 1900-00-00

PAW - (DAIN ) DAINIPPON PHARM CO LTD

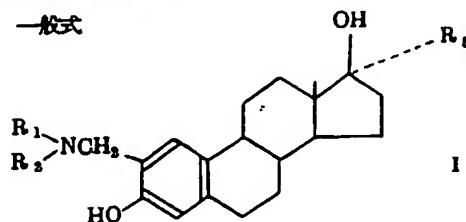
TI - 2-alkoxymethyloestradiol derivs

## 2-アルコキシメチル-エストラジオール誘導体の製法

特 願 昭 38-11189  
出 願 日 昭 38. 3. 2  
発 明 者 金子秀彦  
笑面市新堀 5 5 6  
同 橋本昌久  
豊中市刀根山 4 の 6 5  
同 川瀬勝功  
大阪市都島区東野田町 3 の 4 5  
出 願 人 大日本製薬株式会社  
大阪市東区道修町 3 の 2 5  
代 表 者 宮武徳次郎  
代 理 人 弁理士 小島一兎

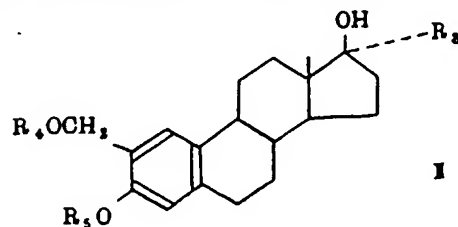
## 発明の詳細な説明

## 一般式



(式中、 $R_1$  および  $R_2$  はそれぞれ低級アルキル基を示し、窒素原子と共に異項環基を形成する場合も含む。 $R_3$  は水素原子または低級アルキル基を示す。)

で表わされる 2-N-ジ置換アミノメチル-エストラジオール誘導体をアルキルハライドと処理して第四級塩となし、次いで苛性アルカリの存在下アルコール類と反応せしめて 2-アルコキシメチル-エストラジオール類となし、必要に応じてジアルキル硫酸またはアルキルハライドとアルカリの存在下反応せしめることよりなる一般式



(式中、 $R_3$  は前掲に同じものを示し、 $R_4$  は低級アルキル基またはアラルキル基を示し、 $R_5$  は低級アルキル基または、水素原子を示す。)

で表わされる 2-アルコキシメチル-エストラジオール誘導体の製法に係わる。

本発明の出発物質である前記式 I で示される 2-N-ジ置換アミノメチル-エストラジオール誘導体は新規物質であつて、エストラジオールまたは、17 $\alpha$ -アルキル-エストラジオールのマンニツヒ反応によつて、製造することができる。即ち、本マンニツヒ反応の条件としては、アルコール等の極性溶媒中で、ホルマリンまたは、パラホルムアルデヒドと第二級アミンと加熱する方法である。また、別法として、2-ジメチルアミノメチル-エストロンのグリニヤール反応によつても製造することができる。

本発明方法を実施するには、前記式 I で示される 2-N-ジ置換アミノメチル-エストラジオール誘導体を等モルの低級アルキルハライドとアセトン、エーテルのごとき極性溶媒中または少量の無水炭酸アルカリの存在下で室温に放置するか、要すれば加熱還流することにより対応する四級塩が得られる。この四級塩を低級アルキルまたは、アラルキルからなるアルコール類、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ベンジルアルコールの大過剰に溶解し、四級塩に対して同量以上の苛性アルカリと共に加熱するか、必要ならば適当量の水の存在下に加熱することによつて、アルコリス化を受け収量良く目的の 2-アルコキシメチル-エストラジオール類に転換される。

次いで、必要に応じて 3-アルキルエーテルにするには、前記のごとくして得た 2-アルコキシメチル-エストラジオール類にフェノール性水酸基のアルキル化剤、すなわちジアルキル硫酸または、アルキルハライドをアルカリの存在下、通常のアルキル化の条件で反応せしめることによつて、目的の 2-アルコキシメチル-エストラジオール-3-アルキルエーテル類を得ることができる。

本発明によつて得られる化合物はいずれも新規物質であり、血中コレステロール低下作用を有し、しかも望ましくない副作用である卵胞ホルモン作用は、極めて弱く、医薬として価値ある物質である。

次に本発明の参考例および実施例を挙げて説明する。

#### 参考例 1

2-ジメチルアミノメチルエストラジオールの製法。

エストラジオール3gをN, N, N', N'-テトラメチルジアミノメタン2.2ml、エタノール60mlおよびベンゼン30mlの混液に加え、これにパラホルムアルデヒド0.3gを加え、17時間加熱還流する。次いで、減圧下溶媒を留去し、残渣をエーテルで抽出、エーテル溶液を10%塩酸で抽出し、塩基を水層に転溶させ、水溶液をアンモニアアルカリ性となし、再びエーテルで抽出し、エーテル層を芒硝で乾燥後、濃縮して、油状残渣3gを得る。シリカゲルでクロマトグラフィーを行い、ベンゼンで溶出する部分をエーテルから再結晶して融点154~156℃を目的物2.6gを得る。 $[\alpha]_D^{20} + 82.6^\circ$  (0.25%クロロホルム)

元素分析値:  $C_{21}H_{31}O_2N_2$

計算値: C76.55 H9.48 N4.25

実験値: C76.68 H9.43 N3.95

#### 参考例 2

2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールの製法

17 $\alpha$ -メチルエストラジオール1gをN, N, N', N'-テトラメチルジアミノエタン0.7g、エタノール30ml、ベンゼン30mlおよびパラホルムアルデヒド0.1gとより前記参考例1と全く同様に反応を行い、反応後の抽出溶媒として、ベンゼンを用い、次いで希塩酸でベンゼン層の塩基分を水層に転溶せしめ、水溶液をアンモニアアルカリ性となした後、クロロホルムで抽出、クロロホルム層を水洗、乾燥後、濃縮して得られた油状物をメタノールより再結晶して融点172~175℃を示す目的物の針状晶0.4gを得る。 $[\alpha]_D^{25} + 57^\circ$  (1.1%クロロホルム)

元素分析値:  $C_{23}H_{33}O_2N$

計算値: C76.92 H9.68 N4.08

実験値: C77.21 H9.51 H3.89

#### 参考例 3

2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールの製法。

金属マグネシウム1g、沃度メチル6gおよび無水エーテル40mlより製したグリニヤール試薬溶液を2-ジメチルアミノメチルエストラジオール5g

後アンモニアアルカリ性となして、クロロホルムで抽出する。有機溶媒層を分液し、水洗、芒硝で乾燥後濃縮する。残留物をメタノールより再結晶すると融点172~175℃を示す目的物4.1gを得る。 $[\alpha]_D^{25} + 57^\circ$  (1.1%クロロホルム)

#### 実施例 1

2-メトキシメチルエストラジオールおよび2-メトキシメチルエストラジオール-3-メチルエーテルの製法

a 2-ジメチルアミノメチルエストラジオールメトアイオダイドの製法

2-ジメチルアミノメチルエストラジオール380mgを無水エーテル50mlに溶解し、沃度メチル5mlを加えて一夜放置し析出する結晶を濾取し、エーテルで洗浄後アセトンより再結晶して融点212~215℃(分解)を示す目的物420mgを得る。

元素分析値:  $C_{22}H_{34}NI$

計算値: C56.05 H7.21 I26.92

実験値: C55.94 H7.32 I27.11

b 2-メトキシメチルエストラジオールの製法

実施例1のaのごとくして得た2-ジメチルアミノメチルエストラジオールメトアイオダイド250mgおよび苛性カリ500mgをメタノール10mlに溶解し、3時間還流する。次いで、メタノールを留去し、残渣を水で希釈し、塩酸で液を酸性にした後エーテルで抽出する。エーテル層を水洗、乾燥後エーテルを留去すると粗結晶140mgを得る。エタノールより再結晶して融点181~183℃を示す目的物のプリズム晶を得る。 $[\alpha]_D^{27} + 93.4^\circ$  (1.07%クロロホルム)。

元素分析値:  $C_{20}H_{28}O_2$

計算値: C75.91 H8.92

実験値: C75.92 H8.88

c 2-メトキシメチルエストラジオール-3-メチルエーテルの製法

実施例1のbのごとくして得たる2-メトキシメチルエストラジオール200mgを苛性ソーダ200mgと共にメタノール20mlに溶解する。この溶液に室温で攪拌下ジメチル硫酸1.2gのメタノール溶液を滴下し、滴下終了後攪拌下に一夜放置し、次いでメタノールを留去し、残渣を水で希釈後アンモニアアルカリ性となし、エーテルで抽出する。エーテル抽出液を芒硝で乾

る。 $[\alpha]_D^{25} + 7.5^\circ$  (0.98% ジオキサン)

元素分析値:  $C_{31}H_{50}O_6$

計算値: C76.32 H9.15

実験値: C76.19 H9.26

## 実施例 2

2-メトキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールおよび2-メトキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオール-3-メチルエーテルの製法

a 2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールメトアイオダイドの製法

2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオール 700 ㍉を無水エーテル 70 ml に溶解し、灰度メチル 10 ml を加え、一昼夜放置後析出物を濾取し、アセトンより再結晶すると融点 217~219℃を示す目的物 850 ㍉を得る。

元素分析値:  $C_{33}H_{50}O_2NI$

計算値: C56.90 H7.48 I26.14

実験値: C56.71 H7.54 I25.91

b 2-メトキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールの製法

実施例 2 の a のごとくして得たる 2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールメトアイオダイド 1 g を苛性カリ 2 g と共にメタノール 20 ml に溶解し、3 時間還流する。反応液を濃縮し、水で希釈後塩酸性となし、エーテルで抽出する。エーテル抽出液より得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーをおこない、10% エーテル-ベンゼンより溶出する部分をメタノールより再結晶すると融点 157~158℃を示す目的物 460 ㍉を得る。 $[\alpha]_D^{25} + 5.3^\circ$  (1.02% クロロホルム)

元素分析値:  $C_{31}H_{50}O_3$

計算値: C76.32 H9.15 CH3O9.39

実験値: C76.00 H8.87 CH3O9.27

c 2-メトキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオール-3-メチルエーテル

実施例 2 の b のごとくして得たる 2-メトキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオール 1.0 g を実施例 1 の c の方法と同様にジメチル硫酸で処理して、融点 131~133℃を示す目的物 720 ㍉を得る。 $[\alpha]_D^{25} + 49^\circ$  (1.03% ジオキサン)。

元素分析値:  $C_{33}H_{52}O_3$

計算値: C76.70 H9.36

実験値: C76.40 H9.11

## 実施例 3

2-ベンジルオキシメチルエストラジオールの製法

実施例 1 の a のごとくして得た 2-ジメチルアミノメチルエストラジオールメトアイオダイド 1 g をベンジルアルコール 20 ml に溶解し、20% 苛性カリ 8 ml とベンジルアルコール 20 ml の混液を加えて、5 時間水浴上に加熱する。希塩酸中に反応液を加えて、エーテルで抽出する。エーテルを留去後、残留液を水蒸気蒸留して、ベンジルアルコールを留去し、残留物をベンゼンで、抽出し、ベンゼン溶液を乾燥後濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーをおこない、3% エーテル-ベンゼンで溶出する部分をベンゼンより再結晶して融点 177~179℃を示す目的物 430 ㍉を得る。 $[\alpha]_D^{25} + 64.8^\circ$  (0.88% クロロホルム)。

元素分析値:  $C_{36}H_{54}O_3$

計算値: C79.55 H8.22

実験値: C79.54 H8.40

## 実施例 4

2-ベンジルオキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールの製法

実施例 2 の a のごとくして得た 2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールメトアイオダイド 500 ㍉、20% 苛性カリ水溶液 5 ml およびベンジルアルコール 20 ml とより実施例 3 の方法と同様に処理し、得られた粗結晶をシリカゲルクロマトグラフィーをおこない、10% エーテル-ベンゼンで溶出される部分をメタノールより再結晶して融点 146~149℃を示す目的物 140 ㍉を得る。 $[\alpha]_D^{25} + 5.2^\circ$  (0.5% クロロホルム)。

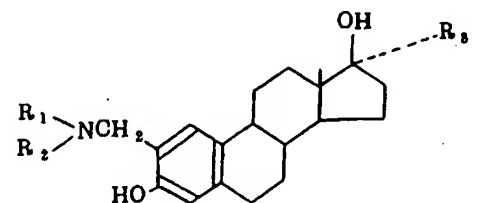
元素分析値:  $C_{37}H_{56}O_3$

計算値: C79.76 H8.43

実験値: C79.76 H8.22

## 特許請求の範囲

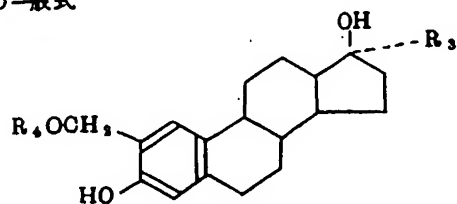
### 1 一般式



(式中、 $R_1$  および  $R_2$  はそれぞれ低級アルキル基を示し、窒素原子と共に異項環を形成する場合も含む。 $R_3$  は水素原子または低級アルキル基を

示す。)

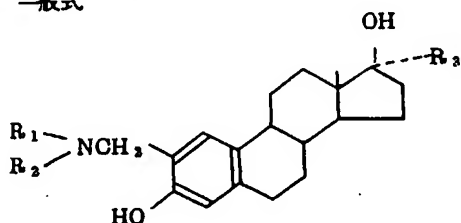
で表わされる2-N-ジ置換アミノメチル-エストラジオール誘導体をアルキルハライドと処理して第四級塩となし、次いで苛性アルカリの存在下アルコール類と反応せしめることを特徴とする次の一般式



(式中、 $R_3$ は前掲に同じものを示し、 $R_4$ は低級アルキル基またはアラルキル基を示す。)

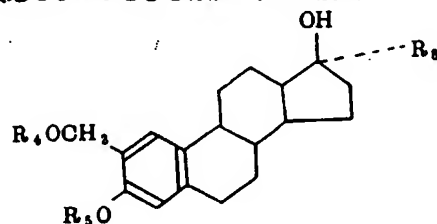
で表わされる2-アルコキシメチルエストラジオール誘導体の製法。

## 2 一般式



(式中、 $R_1$ および $R_2$ はそれぞれ低級アルキル基を示し、窒素原子と共に異項環を形成する場合も含む。 $R_3$ は水素原子または低級アルキル基を示す。)

で表わされる2-N-ジ置換アミノメチル-エストラジオール誘導体をアルキルハライドと処理して第四級塩となし、次いで、苛性アルカリの存在下アルコール類と反応せしめて2-アルコキシメチルエストラジオール類となし、これにジアルキル硫酸またはアルキルハライドとアルカリの存在下反応せしめることを特徴とする一般式



(式中、 $R_3$ は前掲に同じものを示し、 $R_4$ は低級アルキル基またはアラルキル基を示し、 $R_5$ は低級アルキル基を示す。)

で表わされる2-アルコキシメチルエストラジオール誘導体の製法。